# COURS 1

## Immunogénétique M1

**Support de cours**

**Pr Boudjema A**
**Faculté SNV USTO-MB**

**Année 2019-20**

# L’ASSOCIATION GENETIQUE

# Stratégies

**Gènes directement impliqués**

Hémochromatose idiopathique, HLA-A3 (HFE)

**Liaisons**

**Gènes indirectement impliqués**

Diabète de type 1

Maladie cœliaque

**Associations**

# Etude d'association génétique

**Etude cas/Témoins**

Comparaison de distribution de la fréquence de marqueurs génétique chez les cas / contrôles

**Etudes Familiales : type Trios**

Comparaison de la transmission de marqueurs entre les parents sains et leurs enfant malade.

# Etude cas/Témoins

**X2** : N (ad-bc)2 /(a+b) (a+c) (c+d) (d+b)
N = a+b+c+d

Exemple : soit un allèle A d'un gène,

Chez les cas (n=100) nombre d'allèle A = 62
Chez les témoins (n=50) nombre d'allèle A = 34

**L'allèle A est il un marqueur de la maladie ?**

Table de contingence 2x2

| | Allèle présent | Allèle absent |
|---|---|---|
| **Malades** | **a** | **b** |
| **Témoins** | **c** | **d** |

Un **ddl** = 1
X2 >3,84
**p** sera< 5% donc significatif

$$RR = \frac{2(a+1)\ (2d+1)}{(2b+1)\ (2c+1)}$$

**RR = 1 : Effet neutre**
**RR< 1 : Effet protecteur**
**RR> 1 : Effet prédisposant**

# Le $\chi^2$ de homogénéité et Odd-ratio

- Permet d'apprécier la signification ou non d'une différence de distribution d'un marqueur.

**Table de contingence 2x2**

| | Allèle présent | Allèle absent |
|---|---|---|
| **Malades** | **a** | **b** |
| **Témoins** | **c** | **d** |

**X2** : N (ad-bc)2 /(a+b) (a+c) (c+d) (d+b)
N = a+b+c+d

ddl : 1
X2 >3,84
**p** sera< 5% donc significatif

moins de 5 chances sur 100 que la distribution résulte du hasard

# Le $\chi^2$ corrigé

la correction de Yates (effectif inférieur à 5) :
la correction de Fisher (effectif inférieur à 3) :

## Calcul de l'ODD RATIO

| | Facteur de risque présent | Facteur de risque absent |
|---|---|---|
| Cas | A | B |
| témoins | C | D |

OR= (A x D) / (BxC)

OR proche du risque relatif RR si la prévalence de la maladie est faible

$$OR = \frac{(a+d)}{(b+c+)}$$

$$RR = \frac{(2a+1)\ (2d+1)}{(2b+1)\ (2c+1)}$$

→

**RR/OR = 1 : Effet neutre**
**RR/OR< 1 : Effet protecteur**
**RR/OR> 1 : Effet prédisposant**

**Exercice d’application** :

L’étude de l’implication du marqueur génétique HLA-DR4 dans le développement du diabète de type 1 dans la population Oranaise, a montré que dans un échantillon de 145 malades 94% portent le marqueur et dans l’échantillon de 210 témoins seulement 14% le portent. Montrez en précisant le *p value* l’association génétique de ce marqueur avec le diabète.

Calcul du X2 et comparaison avec X2 seuil

Nombre de cas qui portent le marqueur
145 *94 /100 = 136 cas

Nombre de normaux avec le marqueur
210 * 14/100 = 29 témoins

Chi carré : 244,67 p= $10^{-6}$
Chi carré : 244,67 > 3,84
La différence significative

Calcul de l'OR

OR = 105,88 ; IC 95% [49,46 … 226,66]

| | Allèle présent | Allèle absent |
|---|---|---|
| **Malades** | **136** | **9** |
| **Témoins** | **29** | **181** |

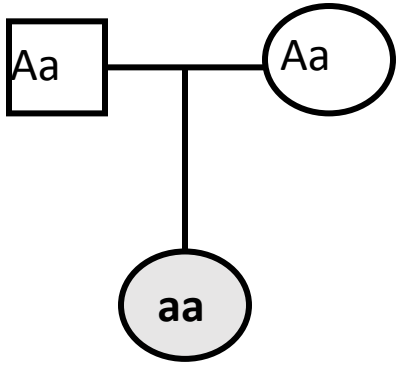
# Etudes Familiales : type Trios

## Étude par TDT

Familles avec un atteint

***T**est de **D**éséquilibre de **T**ransmission*

| T | NT |
|---|---|
| 2 a | 0 A |



| Familles | Pères | Mères | Enfants |
|---|---|---|---|
| 1 | AT | AA | AT |
| 2 | AT | AT | TT |
| 3 | AA | AT | AT |
| 4 | AT | TT | AT |
| 5 | AT | AA | AT |
| 6 | TT | TT | TT |
| 7 | AA | AT | AA |
| 8 | TT | AT | TT |
| 9 | AT | AA | AT |
| 10 | AA | AT | AT |

| | Allèle transm | Allèle non-transm |
|---|---|---|
| A | 2 | 8 |
| T | 8 | 2 |

# Calcul du chi carré

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **CHI2 df1 TDT** | | | | | |
| CASES | CONTROLS | | | | |
| ***8*** | **2** | 10 | | | |
| 5 | 5 | 10 | | | |
| 13 | 7 | 20 | | | |
| | | | | | |
| 7 | 3,5 | | | | |
| 6,5 | 3,5 | | | | |
| | | | CHI2 | degre liberté | |
| 0,69230769 | 1,28571429 | | **1,97802198** | 1 | |
| | | | P value | | |
| | | | **0,15959901** | | |
| | | | | | |

Calcul du chi carré : 19,78 , p = 8,68 $10^{-6}$